

 12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

 21 Anmeldenummer: 83810259.8

 51 Int. Cl.³: C 07 D 249/08

 22 Anmeldetag: 13.06.83

C 07 C 109/04, C 07 C 109/12

 30 Priorität: 18.06.82 CH 3773/82

 71 Anmelder: CIBA-GEIGY AG
Patentabteilung Postfach
CH-4002 Basel(CH)

 43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
04.01.84 Patentblatt 84/1

 72 Erfinder: Wetter, Hansjürg, Dr.
Vogesenstrasse 22
CH-4106 Therwil(CH)

 84 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE

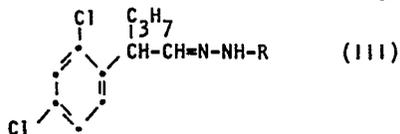
 72 Erfinder: Baumeister, Peter
St. Annaweg 24
CH-4113 Füh(CH)

 72 Erfinder: Radimerski, Paul, Dr.
Hauptstrasse 30
CH-4411 Arisdorf(CH)

 72 Erfinder: Martin, Pierre, Dr.
Meisenweg 38
CH-4310 Rheinfelden(CH)

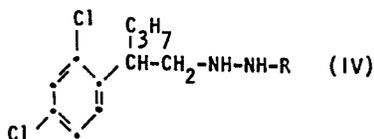
 54 Verfahren zur Herstellung von 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)pentyl]-1H-1,2,4-triazol und neue Hydrazon- oder Hydrazinderivate.

 57 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)pentyl]-1H-1,2,4-triazol kann nach einem neuen einfachen und wirtschaftlichen Verfahren in isomerenfreier Form hergestellt werden, indem man 2-(2,4-Dichlorphenyl)-valero-nitril in Gegenwart von Wasserstoff, einer Säure und eines Hydrierungskatalysators mit einer Verbindung H₂N-NH-R zu einer Verbindung der Formel



yliden]-dimethylammoniumchlorid in das 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)pentyl]-1H-1,2,4-triazol überführt, oder Verbindungen (IV) mit R = -COR' mit wässriger Ameisensäure in die entsprechenden N,N'-Bisformyllderivate überführt und diese mit Formamid, gegebenenfalls in Gegenwart von NH₃, zum 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)pentyl]-1H-1,2,4-triazol umsetzt. Dabei ist R Wasserstoff, -CHO, -COR', -COOR' oder -CONH₂ und R' bedeutet C₁₋₄-Alkyl, Benzyl oder Phenyl. Das 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)pentyl]-1H-1,2,4-triazol besitzt funizide Wirkung und kann zur Bekämpfung phytopathogener Pilze verwendet werden.

umsetzt, die Verbindung (III) katalytisch zu einer Verbindung



hydriert, Verbindungen (IV) mit R ungleich H hydrolysiert und die Verbindungen (IV) mit R=H oder Salze davon mit Formamid und/oder [3-(Dimethylamino)-2-azaprop-2-en-1-

CIBA-GEIGY AG
Basel (Schweiz)

5-13972/ZFO/+

Verfahren zur Herstellung von 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)pentyl]-1H-1,2,4-triazol und neue Hydrazon- oder Hydrazinderivate

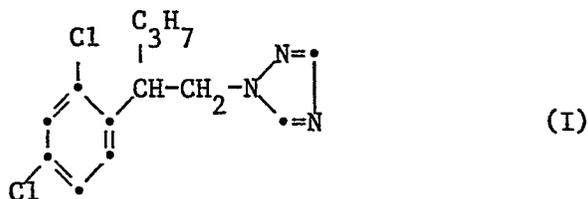
Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)pentyl]-1H-1,2,4-triazol sowie für dessen Herstellung entwickelte neue Hydrazon- oder Hydrazinderivate.

Aus der DE-OS 27 35 872 ist bekannt, dass man fungizide 1-(2-Aryläthyl)-1H-1,2,4-triazole, u.a. das 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)pentyl]-1H-1,2,4-triazol, durch Umsetzung von 1H-1,2,4-Triazol oder einem Alkalimetallsalz davon mit einem reaktiven Ester geeigneter 2-Aryläthyl-derivate $X-CH_2CH(Ar)(R)$ (Ar = gegebenenfalls substituiertes Aryl, R = u.a. Alkyl, X = z.B. $-OSO_2CH_3$) erhalten kann. Dabei entstehen Isomerengemische von 1H-1,2,4- und 1H-1,3,4-Triazolderivaten, wovon nur die ersteren fungizide Wirkung zeigen. Diese Isomerengemische lassen sich nur mit sehr grossem Aufwand trennen. Die genannten reaktiven Ester müssen ihrerseits durch eine mehrstufige Synthese hergestellt werden, indem man entsprechende Arylacetonitrile $NC-CH(Ar)(R)$ in Gegenwart einer starken nicht oxidierenden Säure, wie HCl, in Ester $R'OOC-CH(Ar)(R)$ überführt. Diese werden anschliessend in Gegenwart eines Alkalimetallhydrids, wie Lithiumaluminiumhydrid oder Lithiumborhydrid, zu Alkoholen $HOCH_2CH(Ar)(R)$ reduziert. Schliesslich werden diese Alkohole durch Behandeln mit z.B. Methansulfonylchlorid in die genannten reaktiven Ester übergeführt. Bei diesem vorbekannten Verfahren entstehen wie schon erwähnt beträchtliche Anteile an unwirksamen 1H-1,3,4-Triazolderivaten.

Zur Herstellung der Alkohole müssen relativ hohe Mengen der für grosstechnische Anwendungen nur beschränkt verfügbaren Alkali-metallhydride eingesetzt werden. Die Verwendung derartiger Hydride ist zudem aus sicherheitstechnischen Gründen (Feuer- und Explosionsgefahr) unerwünscht. Katalytisch lassen sich die Ester $R'OOC-CH(Ar)(R)$ nicht oder nur in sehr unbefriedigenden Ausbeuten reduzieren. Aus den genannten Gründen hat dieses vorbekannte Verfahren keine technische Bedeutung erlangt.

Aufgabe der Erfindung war daher die Bereitstellung eines neuen, auch grosstechnisch anwendbaren Verfahrens, mit dem sich die obigen Nachteile vermeiden lassen und mit dem 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-pentyl]-1H-1,2,4-triazol in guten bis sehr guten Ausbeuten und vor allem in isomerenfreier Form hergestellt werden kann.

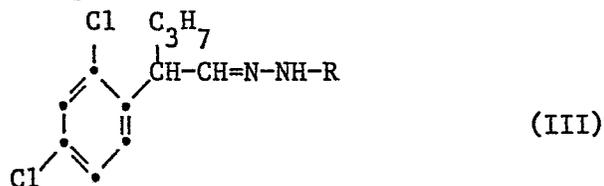
Nach dem neuen erfindungsgemässen Verfahren kann das 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-pentyl]-1H-1,2,4-triazol der Formel I



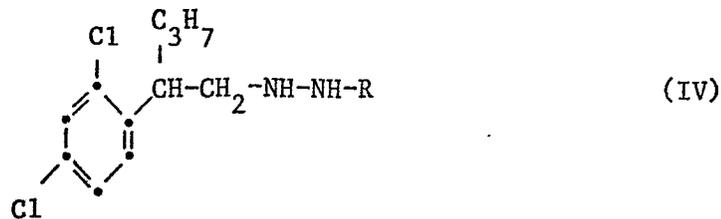
auf einfache und wirtschaftliche Weise in isomerenfreier Form dadurch hergestellt werden, dass man 2-(2,4-Dichlorphenyl)-valeronitril in Gegenwart von Wasserstoff, einer Säure und eines Hydrierungskatalysators mit einer Verbindung der Formel II



zu einer Verbindung der Formel III



umsetzt, die Verbindung der Formel III katalytisch zu einer Verbindung der Formel IV



hydriert, anschliessend entweder a) Verbindungen der Formel IV mit R ungleich Wasserstoff hydrolysiert und die Verbindung der Formel IV mit R = H oder Salze davon mit anorganischen oder organischen Säuren mit Formamid und/oder [3-(Dimethylamino)-2-azaprop-2-en-1-yliden]-dimethylammoniumchlorid (Azasalz); $[(\text{CH}_3)_2 \text{N}^+ \text{CH}=\text{N}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)_2] \text{Cl}^-$) in die Verbindung der Formel I überführt, oder b) Verbindungen der Formel IV mit R = -COR' mit wässriger Ameisensäure in die N,N'-Bisformylderivate überführt und diese mit Formamid, gegebenenfalls in Gegenwart von NH_3 oder einer NH_3 liefernden Substanz zur Verbindung der Formel I umsetzt, wobei R Wasserstoff, -CHO, -COR', -COOR' oder -CONH₂ und R' C₁₋₄-Alkyl, Benzyl oder Phenyl bedeuten.

Alkylgruppen R' können geradkettig oder verzweigt sein, sind aber bevorzugt geradkettig. Als Beispiele seien genannt: Methyl, Aethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl und tert.-Butyl. R stellt vorzugsweise -CHO, -COR' oder -COOR' dar, wobei R' Methyl oder Aethyl ist. Besonders bevorzugt ist R eine Gruppe -COR'', wobei R'' Wasserstoff, Methyl oder Aethyl bedeutet.

Die Ausgangsprodukte der Formel II und das 2-(2,4-Dichlorphenyl)-valeronitril sind bekannt oder können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden, das letztere z.B. durch Alkylierung von 2,4-Dichlorphenylacetonitril nach üblichen Methoden.

Die Umsetzung des 2-(2,4-Dichlorphenyl)-valeronitrils mit dem Hydrazin der Formel II wird zweckmässig in organischem oder wäss-

rig-organischem Medium durchgeführt. Geeignete organische Lösungsmittel sind beispielsweise Alkanole mit bis zu 6 C-Atomen, wie Methanol, Aethanol, n-Propanol, Isopropanol, Butanole und Pentanole; aliphatische und cyclische Aether, wie Diäthyläther, Di-n-propyläther, Diisopropyläther, Tetrahydropyran, Tetrahydrofuran und Dioxan; aromatische und aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol, n-Hexan und n-Heptan; cyclische oder aliphatische Amide, wie N-Methyl-2-pyrrolidon und N-Acetyl-2-pyrrolidon; Formamid und N,N-Dialkylamide von aliphatischen Monocarbonsäuren mit 1-3 C-Atomen im Säureteil, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid und N,N-Diäthylacetamid, und/oder Gemische der genannten Lösungsmittel mit Wasser. Bevorzugt wird die Umsetzung in einem C₁₋₄-Alkanol, besonders Methanol oder Aethanol, oder Gemischen davon mit Wasser vorgenommen. Die Reaktionstemperaturen für diese Umsetzung sind nicht kritisch; bevorzugt sind Reaktionstemperaturen zwischen 0 und 150°C, insbesondere 20 und 60°. Die Reaktion kann bei Normaldruck oder unter Druck, vorzugsweise zwischen Normaldruck und einem Druck von bis zu 10 bar, vor allem bis zu 4 bar, durchgeführt werden.

Als Hydrierungskatalysatoren können an sich bekannte Katalysatortypen eingesetzt werden. Besonders geeignet sind Kobalt-, Nickel- und Edelmetallkatalysatoren, wie Platin-, Rhodium-, Palladium- und Ruthenium-Katalysatoren. Besonders bevorzugt verwendet man Raney-Nickel oder Rhodium auf Trägern, wie Aktivkohle oder Aluminiumoxid.

Als Säuren eignen sich sowohl anorganische als auch organische Säuren, besonders anorganische und organische Protonensäuren. Beispiele anorganischer Protonensäuren sind Halogenwasserstoffsäuren, wie HCl, HBr und HF, Phosphorsäure und Schwefelsäure. Als organische Protonensäuren kommen z.B. in Betracht: Sulfinsäuren, wie

Benzolsulfonsäure; aliphatische und gegebenenfalls substituierte aromatische Sulfonsäuren, wie Methansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalinsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäuren; aliphatische Monocarbonsäuren mit vorzugsweise 1-18 C-Atomen, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Laurinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure; halogenhaltige aliphatische Monocarbonsäuren, wie Chloressigsäure, Dichloressigsäure. Trichloressigsäure und Trifluoressigsäure; aliphatische Dicarbonsäuren mit vorzugsweise 2-12 C-Atomen, wie Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Adipinsäure und Sebacinsäure; gegebenenfalls substituierte aromatische Mono- und Dicarbonsäuren, wie Benzoesäure, Toluylsäure, Naphthoesäure, Phthalsäure und Terephthalsäure. Bevorzugt sind schwache Säuren, wie aliphatische Monocarbonsäuren mit 1-4 C-Atomen, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure und Buttersäure. Besonders bevorzugt ist Essigsäure.

Das Hydrazin der Formel II und die Säure werden zweckmässig in mindestens äquimolekularer Menge eingesetzt, das Hydrazin bevorzugt in äquimolekularer bis zweifach äquimolekularer Menge und die Säure in äquimolekularer bis vierfach äquimolekularer Menge. Ueberschüssige Säure kann unter Umständen auch als Lösungsmittel dienen.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in Gegenwart von molekularem Wasserstoff durchgeführt. Anstelle von molekularem Wasserstoff können aber auch unter den Reaktionsbedingungen Wasserstoff liefernde Substanzen, wie überschüssiges Hydrazin, unterphosphorige Säure oder deren Salze, verwendet werden.

Die erfindungsgemässe Umsetzung des 2-(2,4-Dichlorphenyl)-valeronitrils mit den Hydrazinen der Formel II liefert Hydrazone mit leicht abspaltbaren Schutzgruppen. Dies ist überraschend, da bis-

her die Ueberführung von Nitrilgruppen in Hydrazone mit leicht abspaltbaren Gruppen nicht gelang. So wird z.B. in den Chem.Ber., 88, 1956 (1955) erwähnt, dass diese Methode keine brauchbaren Ergebnisse liefert.

Die Hydrierung der Hydrazone der Formel III zu den Hydrazinen der Formel IV wird mit Vorteil in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels vorgenommen. Als solche eignen sich z.B. Alkanole, Aether, Amide und aromatische oder aliphatische Kohlenwasserstoffe der vorerwähnten Art sowie aliphatische Monocarbonsäuren mit 1-5 C-Atomen und Alkylester von aliphatischen Monocarbonsäuren mit insgesamt 2-6 C-Atomen, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Isobuttersäure, Iso- und n-Valeriansäure; Ameisensäuremethyl- und -äthylester, Essigsäuremethyl-, -äthyl-, -n-butyl- und -isobutylester; Ester der Kohlensäure, wie Dimethyl- und Diäthylcarbonat, und Gemische der genannten Lösungsmittel. Besonders bevorzugt sind Essigsäure, Alkanole, wie Methanol, Aethanol, Isopropanol, sek.-Butanol und tert.-Butanol und Gemische dieser Alkohole mit Essigsäureäthylester. Ebenso können Gemische von nicht oxidierenden Mineralsäuren mit den genannten Lösungsmitteln eingesetzt werden.

Als Katalysatoren für die Hydrierung können solche der oben genannten Art verwendet werden, besonders Nickel-, Rhodium-, Ruthenium- und Platin-Katalysatoren, ganz besonders Raney-Nickel oder Rhodium- und Platinkatalysatoren, gegebenenfalls auf Trägern, wie Aktivkohle oder Aluminiumoxid appliziert. Zweckmässig wird bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 200, vor allem 4-100 bar, und bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, besonders 40 und 100°C, gearbeitet.

Hydrazine der Formel IV, worin R ungleich Wasserstoff ist, werden vor dem Ringschluss in an sich bekannter Weise in Gegenwart von Säuren oder Basen zu Verbindungen der Formel IV mit $R = H$ oder Salzen davon hydrolysiert. Als Basen können z.B. Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxide oder -carbonate verwendet werden, wie Natrium-, Kalium- und Calciumhydroxid oder -carbonat. Vorzugsweise wird die Hydrolyse in Gegenwart einer starken Säure, besonders einer anorganischen Säure, wie HCl, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, durchgeführt. Die Hydrolyse kann in wässrigem oder wässrig-organischem Medium, wie Wasser/Alkanol-Gemischen, besonders Gemischen aus Wasser und Methanol oder Aethanol, erfolgen.

Für den Ringschluss gemäss Verfahrensvariante a) werden das Formamid und/oder das [3-(Dimethylamino)-2-azaprop-2-en-1-yliden]-dimethylammoniumchlorid zweckmässig in mindestens äquimolekularer Menge, bezogen auf die Verbindung der Formel IV ($R = H$) verwendet. Dabei wird die Umsetzung mit Vorteil in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels vorgenommen, z.B. Alkanolen, Estern, Aethern oder Amiden der vorerwähnten Art, Alkylnitrilen mit 2-5 C-Atomen, wie Acetonitril, Propionitril, Butyronitril; Benzonitril; 3-Alkoxypropionitrilen mit 1 oder 2 C-Atomen im Alkoxyteil, wie 3-Methoxypropionitril und 3-Aethoxypropionitril. Bevorzugte Lösungsmittel für die Umsetzung mit dem Azasalz sind C_{1-5} -Alkanole, besonders Aethanol. Bei der Umsetzung mit Formamid wird vorzugsweise überschüssiges Formamid als Lösungsmittel eingesetzt. Die Reaktionstemperaturen für den Ringschluss gemäss a) liegen im allgemeinen zwischen 20 und 200°C, bevorzugt zwischen 20 und 180°C.

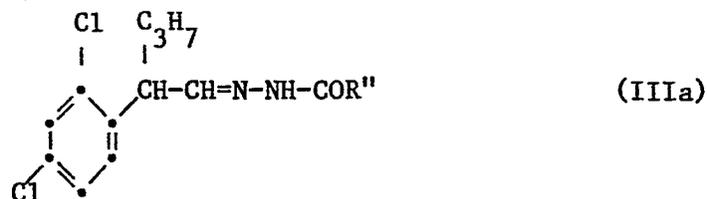
Für die Formylierung von Verbindungen der Formel IV mit $R = -COR'$, z.B. $-COCH_3$, $-COC_2H_5$ oder $-COC_3H_7$, gemäss Verfahrensvariante b) wird zweckmässig 85 %ige wässrige Ameisensäure eingesetzt. Die Reaktionstemperaturen liegen dabei bevorzugt zwischen 70 und 100°C. Für den Ringschluss der N,N'-Bisformylderivate wird das Formamid zweckmässig in mindestens äquimolekularer Menge, bezogen auf die

Verbindung der Formel IV ($R = -COR'$) verwendet. Als NH_3 liefernde Substanzen kommen vor allem Salze von Ammoniak mit schwachen Säuren, z.B. Carbonsäuren, in Betracht. Bevorzugte Salze sind Ammoniumcarbonat, -bicarbonat oder -formiat. Die Reaktionstemperaturen für den Ringschluss der N,N'-Bisformylderivate liegen im allgemeinen zwischen 50 und 200°C, bevorzugt zwischen 120 und 180°C.

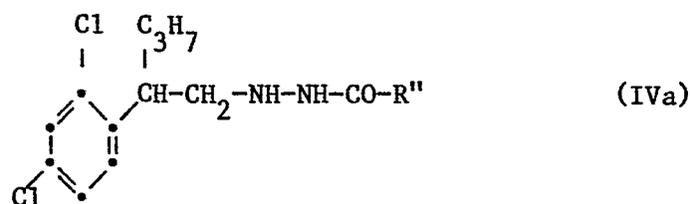
Das 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-pentyl]-1H-1,2,4-triazol der Formel I kann gemäss vorliegender Erfindung in besonders vorteilhafter Weise hergestellt werden, wenn man 2-(2,4-Dichlorphenyl)-valeronitril in Gegenwart von Essigsäure und eines Hydrierungskatalysators mit einem Acylhydrazin der Formel IIa



zu einem 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-pentyliden]-2-acylhydrazin der Formel IIIa



umsetzt, dieses zum 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-pentyl]-2-acylhydrazin der Formel IVa)



hydriert und dieses durch Umsetzung mit Ameisensäure zunächst in 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-pentyl]-1,2-diformylhydrazin und dieses

durch weitere Umsetzung mit Formamid bei 120-180°C in 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-pentyl]-1H-1,2,4-triazol überführt, wobei R'' in Formeln IIa, IIIa und IVa Wasserstoff, Methyl oder Aethyl bedeutet.

Die Hydrazone der Formel III und die Hydrazine der Formel IV bzw. deren Salze können auf an sich bekannte Weise isoliert werden, z.B. durch Extraktion, Destillation, Kristallisation oder Chromatographie. Eine solche Isolierung ist jedoch im allgemeinen nicht erforderlich. Die Verfahrensschritte 1 und 2 sowie 3 und 4 können somit als Eintopfverfahren durchgeführt werden, was einen weiteren Vorteil des erfindungsgemässen Verfahrens darstellt.

Die Zwischenprodukte der Formeln III und IV und die Salze von Verbindungen der Formel IV mit anorganischen oder organischen Säuren (R=H) sind neu und ebenfalls Gegenstand vorliegender Erfindung. Dabei stellt R bevorzugt H, -CHO, -COR' oder -COOR' dar und R' ist Methyl oder Aethyl.

Die Verbindung der Formel I stellt - wie eingangs erwähnt - ein bekanntes wertvolles Fungizid dar (vgl. DE-OS 27 35 872).

Beispiel 1: 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)pentyliden]-2-acetylhydrazin.

Eine Lösung von 228 g (1 Mol) 2-(2,4-Dichlorphenyl)-valeronitril, 74 g (1 Mol) Acetylhydrazid und 60 g Essigsäure in 2,3 Liter 95 %igem wässrigem Aethanol wird mit 100 g Raney-Nickel versetzt und bei Raumtemperatur unter Wasserstoffnormaldruck während 8 Stunden hydriert. Filtration und Kristallisation ergeben 194,8 g (68 % d.Th.) 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)pentyliden]-2-acetylhydrazin, das nach

dem Umkristallisieren aus Methanol einem Smp. von 145 - 147°C und die folgenden analytischen Daten aufweist:

IR-Spektrum (CHCl_3) in cm^{-1} : 1672 (CO). $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (60 MHz, CDCl_3) in ppm: 10,2 (bs, 1H, HN); 7,4 - 6,7 (m, 4H, 3H-Ar, $-\text{CH}=\text{N}-$); 4,2-3,8 (m, 1H, HC(2)); 2,11 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C-CO}-$); 2,2-0,7 (m, 7H, $\text{H}_3\text{C-H}_2\text{C-H}_2\text{C}-$). Massenspektrum: 289/287 ($\text{M}^+ + 1$).

Elementaranalyse für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ (Molgewicht 287,18):

berechnet	C 54,37 %	H 5,62 %	N 9,76 %	Cl 24,69 %
gefunden	C 54,0 %	H 5,7 %	N 9,9 %	Cl 24,7 %

Beispiel 2: 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)pentyliden]-2-methoxycarbonylhydrazin.

Eine Lösung von 22,8 g (0,1 Mol) 2-(2,4-Dichlorphenyl)-valeronitril, 9,0 g (0,1 Mol) Hydrazincarbonsäuremethylester und 6,0 g (0,1 Mol) Essigsäure in 200 ml 95 %igem wässrigem Aethanol wird mit 11,0 g Raney-Nickel versetzt und bei Raumtemperatur unter Wasserstoffnormaldruck während 6,5 Stunden hydriert. Filtration und Kristallisation ergeben 23,3 g (77 % d.Th.) des obigen Produkts, das nach dem Umkristallisieren aus Methanol einen Smp. von 165 - 166°C und die folgenden analytischen Daten aufweist:

IR-Spektrum (CHCl_3) in cm^{-1} : 1750, 1718. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (250 MHz, CDCl_3): 8,0 (bs, 1H, HN); 7,41 (d, $J=2$, 1H, H-Ar); 7,28 (s, 1H, HC=N-); 7,23 ($d_{\text{AB}}^{\text{xd}}$, $J_{\text{AB}}=8$, $J=2$, 1H, H-Ar); 7,16 (d_{AB} , $J_{\text{AB}}=8$, 1H, H-Ar); 4,11 (q, $J=7$, 1H, HC(2)); 3,80 (s, 3H, $\text{H}_3\text{CO}-$); 2,02-1,68 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}(3)$); 1,40-1,10 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}(4)$); 0,88 (t, $J=7$, 3H, H_3C). Massenspektrum: 304/302 (M^+).

Elementaranalyse für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ (Molgewicht 303,19):

berechnet	C 51,50 %	H 5,32 %	N 9,24 %	O 10,56 %	Cl 23,39 %
gefunden	C 51,7 %	H 5,4 %	N 9,3 %	O 10,6 %	Cl 23,5 %

Beispiel 3: 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)pentyliden]-2-äthoxycarbonylhydrazin.

22,8 g (0,1 Mol) 2-(2,4-Dichlorphenyl)-valeronitril, 10,4 g (0,1 Mol) Hydrazincarbonsäureäthylester und 6,0 g (0,1 Mol) Essigsäure werden in 100 ml 95 %igem wässrigem Methanol mit 11,0 g Raney-Nickel bei Raumtemperatur unter Wasserstoffnormaldruck während 4,5 Stunden hydriert. Filtration und Kristallisation liefern 22,1 g (70 % d.Th.) des obigen Produkts; Smp. 127 - 129°C.

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (60 MHz, CDCl_3) in ppm: 7,93 (bs, 1H, HN); 7,4-6,9 (m, 4H, 3 H-Ar, $-\text{CH}=\text{N}-$); 4,17 (q, $J=7$, 2H, $-\text{H}_2\text{C}-\text{O}$); 4,2 - 3,8 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{N}-$); 2,2-0,6 (m, 10H).

Elementaranalyse für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ (Molgewicht 317,20):

berechnet	C 53,01 %	H 5,72 %	N 8,83 %	Cl 22,35 %
gefunden	C 53,3 %	H 5,7 %	N 8,9 %	Cl 22,4 %

Beispiel 4: 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)pentyliden]-2-formylhydrazin.

22,8 g (0,1 Mol) 2-(2,4-Dichlorphenyl)-valeronitril, 6,6 g (0,11 Mol) Formylhydrazid und 6,0 g (0,1 Mol) Essigsäure werden in 100 ml Isopropanol mit 11 g Raney-Nickel bei Raumtemperatur unter Wasserstoffnormaldruck während 24 Stunden hydriert. Durch Filtration des Reaktionsgemisches und Verteilung des Eindampfrückstandes zwischen Diäthyläther und Wasser erhält man nach Säulenchromatographie 11,4 g (42 % d.Th.) des obigen Produkts.

IR-Spektrum (CHCl_3) in cm^{-1} : 1700 (CO).

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (250 MHz, CDCl_3) in ppm (J in Hz): 9,7 - 9,5 (b, 1H, HN); 8,67, 8,63 (2s, 1H, HCO); 7,41 (d, $J=2$, 1H, H-Ar); 7,26 (s, 1H, $\text{HC}=\text{N}-$); 7,24 (d_{AB} , $J_{\text{AB}}=7$, $J=2$, 1H, H-Ar); 7,15 (d_{AB} , $J_{\text{AB}}=7$, 1H, H-Ar); 4,08 (m, 1H, $\text{HC}(2)$); 2,05-1,65 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}(3)$); 1,45-1,1 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}(4)$); 0,90 (t, $J=7$, 3H, H_3C).

Massenspektrum: 274/272 (M^+).

Beispiel 5: Eine Lösung von 11,4 g (0,05 Mol) 2-(2,4-Dichlorphenyl)-valeronitril, 3,7 g (0,05 Mol) Acetylhydrazid und 3,0 g (0,05 Mol) Essigsäure werden in 140 ml Methanol mit 2,0 g eines Rhodium/Kohle-Katalysators (5 Gew. % Rh) versetzt und bei Raumtemperatur unter Wasserstoffnormaldruck während 8 Stunden hydriert. Man erhält das 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)pentyliden]-2-acetylhydrazin in einer Ausbeute von 49 % d.Th. (gaschromatographisch bestimmt).

Beispiel 6: 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)pentyl]-2-acetylhydrazin.

a) Eine Lösung von 14,3 g (0,05 Mol) 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)pentyliden]-2-acetylhydrazin in 150 ml Isopropanol wird mit 2,5 g Raney-Nickel versetzt und bei 80°C unter 100 bar Wasserstoffdruck während 16 Stunden hydriert. Durch Filtration und Chromatographie des Eindampfrückstandes erhält man 10,9 g (76 % d.Th.) des obigen Produkts. ¹H-NMR-Spektrum (60 MHz, CDCl₃) in ppm: in Gegenwart einer Spur Trifluoressigsäure: 8,32 (bs, 2H, 2HN); 7,4-7,0 (m, 3H, 3 H-Ar); 3,7-2,9 (m, 3H, H₂C(1), HC(2)); 1,90 (s, 3H, H₃C); 2,0 - 0,6 (m, 7H).

b) Eine Lösung von 49,0 g (0,17 Mol) (1-[2,4-Dichlorphenyl)pentyliden]-2-acetylhydrazin in 170 ml abs. Aethanol wird mit 1,0 g eines Platin/Kohle-Katalysators (5 Gew.-% Pt) versetzt und bei 50°C unter 50 bar Wasserstoffdruck während 5 Stunden hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdampfen des Aethanols erhält man 49,0 g eines öligen Rückstandes, der nach gaschromatographischer Bestimmung an 95 Gew.-% aus 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-pentyl]-2-acetylhydrazin besteht. Ausbeute: 95 % d.Th..

Beispiel 7: 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)pentyl]-2-methoxycarbonylhydrazin.

Eine Lösung von 12,0 g (0,04 Mol) 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)pentyliden]-2-methoxycarbonylhydrazin in 80 ml Essigsäure wird mit 1,2 g eines

Platin/Kohle-Katalysators (5 Gew. % Pt) versetzt und bei 40°C unter 50 bar Wasserstoffdruck während 2 Stunden hydriert. Filtration des Reaktionsgemisches und Säulenchromatographie des Eindampfrückstandes liefern 9,4 g (78 % d.Th.) des obigen Produkts.

¹H-NMR-Spektrum (250 MHz, CDCl₃) in ppm; in Gegenwart von D₂O:
 7,39 (d, J=2, 1H, H-Ar); 7,27 (s, 1H, HC=N-); 7,26 (d_{AB}xd, J_{AB}=8, J=2, 1H, H-Ar); 7,21 (d_{AB}, J_{AB}=8, 1H, H-Ar); 4,80 (bs, DHO); 3,71 (s, 3H, H₃CO-); 3,50-3,36 (m, 1H, HC(2)); 3,20 - 2,95 (m, 2H, H₂C(1)); 1,55-1,44 (m, 2H, H₂C(3)); 1,35-1,05 (m, 2H, H₂C(4)); 0,85 (t, J=7, 3H, H₃C).

Beispiele 8-11: Analog Beispiel 6 wird 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)pentyliden]-2-acetylhydrazin unter den in der folgenden Tabelle angegebenen Reaktionsbedingungen zum 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)pentyl]-2-acetylhydrazin hydriert.

Tabelle

Beisp. Nr.	Katalysator	H ₂ -Druck bar	Temp. °C	Lösungsmittel **)	Ausbeute % d.Th.*)
8	Pt/C (5 Gew.% Pt)	50	100	Methanol/Essigsäureäthylester	61
9	Ra-Ni	50	100	Methanol/Essigsäureäthylester	89
10	Ru/C (10 Gew. % Ru)	50	80	Methanol/Essigsäureäthylester	27
11	Rh/C (5 Gew. % Rh)	50	100	Methanol/Essigsäureäthylester	37

*) gaschromatographisch bestimmt.

***) im Volumenverhältnis von 1:1.

Beispiel 12: 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)pentyl]-1H-1,2,4-triazol.

5,2 g (0,018 Mol) 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)pentyl]2-acetylhydrazin werden in einem Gemisch von 10 ml Aethanol, 10 ml Wasser und 10 ml

konzentrierter Salzsäure während 1 Stunde auf 90°C erhitzt. Anschließend wird das erkaltete Reaktionsgemisch zwischen Diäthyläther und 2N Natronlauge verteilt, und die Aetherphase wird getrocknet und eingeengt. Der Eindampfrückstand wird in 50 ml Formamid langsam auf 180°C erhitzt und 2 Stunden bei dieser Temperatur gehalten. Anschließend wird das abgekühlte Reaktionsgemisch zwischen Diäthyläther und Wasser verteilt. Durch Chromatographieren des Eindampfrückstandes erhält man 2,8 g (55 % d.Th.) des obigen Produkts. ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz, CDCl_3): identisch mit dem NMR-Spektrum von 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)pentyl]-1H-1,2,4-triazol, das durch Substitution des Methansulfonats von 2-(2,4-Dichlorphenyl)pentan-1-ol mit dem Natriumsalz von 1,2,4-Triazol hergestellt wurde; in ppm: 7,80 (s, 1H, H-Triazol); 7,67 (s, 1H, H-Triazol); 7,4 - 6,9 (m, 3H, H_3Ar); 4,37, 4,27 (2s, 2H, $\text{H}_2\text{C}(1)$); 4,1-3,5 (m, 1H, $\text{HC}(2)$); 2,0-0,6 (m, 7H).

Beispiel 13: 5,1 g (0,017 Mol) 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)pentyl]-2-acetylhydrazin werden in 10 ml Aethanol und 10 ml konzentrierter Salzsäure über Nacht bei 50°C gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch zwischen Diäthyläther und 2 N Natronlauge verteilt, und der Eindampfrückstand wird in 50 ml absolutem Aethanol mit 5,75 g (0,035 Mol) [3-(Dimethylamino)-2-aza-prop-2-en-1-yliden]dimethylammoniumchlorid während 3,5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Dann wird die Reaktionslösung eingeengt, mit 50 ml Formamid versetzt und während 1,5 Stunden auf 170°C erhitzt. Durch Extraktion des mit Wasser versetzten Reaktionsgemisches mit Diäthyläther und Chromatographieren des Eindampfrückstandes erhält man 4,2 g (84 % d.Th.) 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)pentyl]-1H-1,2,4-triazol.

Beispiel 14: 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)pentyl]-1,2-diformylhydrazin.

5,0 g (0,017 Mol) 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)pentyl]-2-acetylhydrazin werden in 20 ml 85 %iger wässriger Ameisensäure während 18 Stunden auf 100°C erhitzt. Durch Säulenchromatographie des Eindampfrück-

standes erhält man reines 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)pentyl]-1,2-diformylhydrazin.

IR-Spektrum (CHCl_3) in cm^{-1} : 1720, 1685 (CO).

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (100 MHz, CDCl_3): δ in ppm; in Gegenwart von D_2O : 8,14, 8,13, 8,08, 7,93, 7,90, 7,73 (6s, 2H, 2 CHO); 7,5-6,9 (m, 3H, 3H-Ar); 4,66 (s, 1H, HDO); 4,0-3,2 (m, 3H, $\text{H}_2\text{C}(1)$, HC(2)); 1,9-1,45 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}(3)$); 1,45-1,0 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}(4)$); 1,0-0,7 (m, 3H, $\text{H}_3\text{C}(5)$).

Beispiel 15: 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)pentyl]-1H-1,2,4-triazol

6,2 g des gemäss Beispiel 14 erhaltenen 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)pentyl]-1,2-diformylhydrazins werden ohne Reinigung in 50 ml Formamid während 6 Stunden auf 170°C erhitzt. Chromatographie des erhaltenen Produkts liefert 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)pentyl]-1H-1,2,4-triazol, dessen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum mit dem in Beispiel 12 beschriebenen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum derselben Verbindung übereinstimmt.

Beispiel 16: 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)pentyl]-1H-1,2,4-triazol

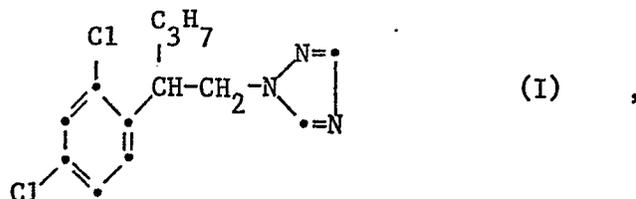
57,8 g (0,2 Mol) 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)pentyl]-2-acetylhydrazin werden mit 216,5 g Ameisensäure (85%-ig ; 4,0 Mol) während 20 Stunden am Rückfluss gekocht. Anschliessend werden flüchtige Anteile (Ameisensäure, Essigsäure und Wasser) bei $95^\circ\text{C}/100$ mbar abdestilliert. Der Rückstand wird mit 38,5 g (0,61 Mol) Ammoniumformiat und 220 g (4,9 Mol) Formamid versetzt und 8 Stunden auf 160°C erhitzt.

Das auf 20°C abgekühlte Reaktionsgemisch wird mit Toluol versetzt. Nach Abtrennung der unteren, aus Formamid und Wasser bestehenden Schicht wird die toluolische Schicht mit 100 ml Wasser gewaschen und anschliessend eingedampft.

Man erhält 52,9 g eines langsam kristallisierenden Oels, das nach gaschromatographischer Analyse zu 90,1 Gew.-% aus 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-pentyl]-1H-1,2,4-triazol besteht. Dies entspricht einer Ausbeute von 83,9% d.Th. bezogen auf eingesetztes 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-pentyl]-2-acetylhydrazin.

Patentansprüche

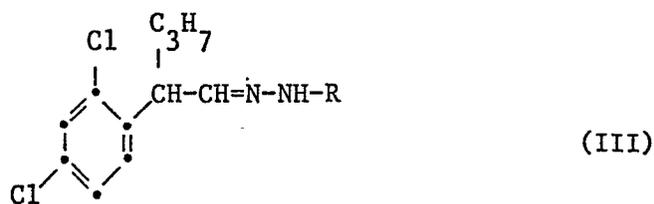
1. Verfahren zur Herstellung des 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)pentyl]-1H-1,2,4-triazols der Formel I



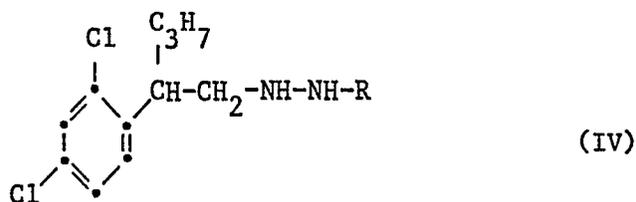
dadurch gekennzeichnet, dass man 2-(2,4-Dichlorphenyl)-valeronitril in Gegenwart von Wasserstoff, einer Säure und eines Hydrierungskatalysators mit einer Verbindung der Formel II



zu einer Verbindung der Formel III



umsetzt, die Verbindung der Formel III katalytisch zu einer Verbindung der Formel IV



hydriert, anschliessend entweder a) Verbindungen der Formel IV mit R ungleich Wasserstoff hydrolysiert und die Verbindungen der Formel IV mit R = H oder Salze davon mit anorganischen oder organischen Säuren mit Formamid und/oder [3-(Dimethylamino)-2-azaprop-

2-en-1-yliden]-dimethylammoniumchlorid in die Verbindung der Formel I überführt, oder b) Verbindungen der Formel IV mit $R = -COR'$ mit wässriger Ameisensäure in die N,N'-Bisformylderivate überführt und diese mit Formamid, gegebenenfalls in Gegenwart von NH_3 oder einer NH_3 -liefernden Substanz zur Verbindung der Formel I umsetzt, wobei R Wasserstoff, $-CHO$, $-COR'$, $-COOR'$ oder $-CONH_2$ und R' C_{1-4} -Alkyl, Benzyl oder Phenyl bedeuten.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II verwendet, worin R $-CHO$, $-COR'$ oder $-COOR'$ und R' Methyl oder Aethyl darstellen.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II verwendet, worin R $-COR''$ und R'' Wasserstoff, Methyl oder Aethyl darstellen.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung des 2-(2,4-Dichlorphenyl)-valeronitrils mit dem Hydrazin der Formel II in organischem oder wässrig-organischem Medium vornimmt.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung des 2-(2,4-Dichlorphenyl)-valeronitrils mit dem Hydrazin der Formel II in einem C_{1-4} -Alkanol oder Gemischen davon mit Wasser vornimmt.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man für die Umsetzung des 2-(2,4-Dichlorphenyl)-valeronitrils mit dem Hydrazin der Formel II als Hydrierungskatalysatoren Raney-Nickel oder Rhodium auf Trägern verwendet.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung des 2-(2,4-Dichlorphenyl)-valeronitrils mit

dem Hydrazin der Formel II in Gegenwart einer aliphatischen Monocarbonsäure mit 1-4 C-Atomen vornimmt.

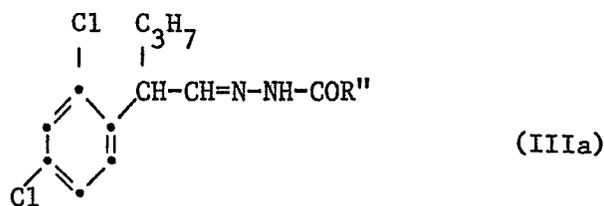
8. Verfahren nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrierung der Hydrazone der Formel III zu den Hydrazinen der Formel IV in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels, besonders Essigsäure, ferner Methanol, Aethanol, Isopropanol, sek.-Butanol oder tert.-Butanol oder Gemischen dieser Alkohole mit Essigsäureäthylester durchführt.

9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Katalysatoren für die Hydrierung der Hydrazone der Formel III zu den Hydrazinen der Formel IV Raney-Nickel, Rhodium- oder Platin-katalysatoren verwendet.

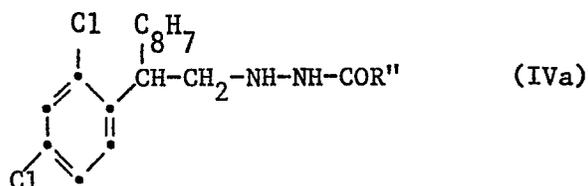
10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-(2,4-Dichlorphenyl)-valeronitril in Gegenwart von Essigsäure und eines Hydrierungskatalysators auf einem Acylhydrazin der Formel IIa



zu einem 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-pentyliden]-2-acylhydrazin der Formel IIIa

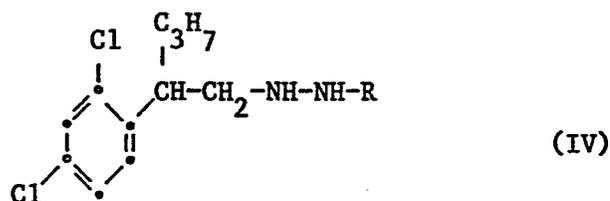
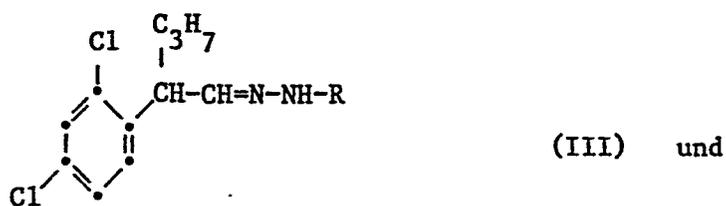


umsetzt, dieses zum 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-pentyl]-2-acylhydrazin der Formel IIIa



hydriert und dieses durch Umsetzung mit Ameisensäure zunächst in 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-pentyl]-1,2-diformylhydrazin und dieses durch weitere Umsetzung mit Formamid bei 120-180°C in 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-pentyl]-1H-1,2,4-triazol überführt, wobei R" in Formeln IIa, IIIa und IV a Wasserstoff, Methyl oder Aethyl bedeutet.

11. Verbindungen der Formel III und IV



worin R Wasserstoff, -CHO, -COR', -COOR' oder -CONH₂ und R' C₁₋₄-Alkyl, Benzyl oder Phenyl bedeuten und Salze von Verbindungen der Formel IV mit R = H mit anorganischen oder organischen Säuren.

12. Verbindungen der Formel III und IV nach Anspruch 9, worin R -H, -CHO, -COR' oder -COOR' und R' Methyl oder Aethyl darstellen.



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			EP 83810259.8
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. *)
D, A	DE - A1 - 2 735 872 (JANSSEN) * Patentanspruch 1 * --	1	C 07 D 249/08 C 07 C 109/04 C 07 C 109/12
P, A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 97, no. 3, 19. Juli 1982, Columbus, Ohio, USA SCHARER MAX et al. "Azole microbicide" Seite 287, Spalte 2; Zusammenfassung-Nr. 19 058z --	1	
P, A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 97, no. 17, 25. Oktober 1982, Columbus, Ohio, USA VAN GESTEL et al. "Composition for protecting wood and coating against microbial degradation, methods for protecting wood, as well as wood coatings and an antiseptic detergent composition", Seite 257, Spalte 2; Zusammenfassung-Nr. 140 274v --	1	
A	DE - B - 1 213 834 (WARNER) * Anspruch 1 * --	8, 9, 11, 12	
A	DE - B - 1 098 950 (LAKESIDE) * Anspruch 1 * -----	8, 9, 11, 12	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort WIEN		Abschlußdatum der Recherche 24-08-1983	Prüfer HAMNER
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze		E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument ----- & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	